文章编号:1000-5404(2011)18-1991-02

短篇论著

瑞芬太尼预处理对老年体外循环冠脉搭桥患者心肌的保护作用

蒋宗明,仲俊峰,余德华,吕安青,陈文迪 (312000 浙江 绍兴,绍兴市人民医院麻醉科)

[摘要] **目的** 探讨瑞芬太尼预处理对体外循环下冠脉搭桥患者心肌缺血再灌注损伤的影响。**方法** 选择年龄65~75岁、体外循环下行冠脉搭桥患者80例,分为瑞芬太尼组(R组)和对照组(C组),每组40例。麻醉诱导成功后胸骨劈开前R组单次给予瑞芬太尼1.0 μg/kg,随后0.4 μg/(mg·min)泵注25 min;C组按相同速度输注同样容量的生理盐水。在麻醉诱导前(T_0),主动脉阻断15 min(T_1),主动脉开放后15 min(T_2)、2 h(T_3)、6 h(T_4)和12 h(T_6)测定动脉血肌酸激酶-MB(CK-MB)、缺血修饰白蛋白(IMA)、未结合游离脂肪酸(FFAu)和肌钙蛋白T(cTnT)。记录相关血流动力学指标。**结果** R组CK-MB在T_3、T_4和T_5较C组明显降低,cTnT在T_2、T_3、T_4和T_5较C组明显降低,两组间IMA和FFAu在T_2、T_3、T_4比较有显著差异,R组术后拔出气管导管时间较C组明显缩短。**结论** 瑞芬太尼预处理可以减轻心肌损伤,有助于早期拔管。

[关键词] 瑞芬太尼;预处理;麻醉;老年
[中图法分类号] R971.1;R339.34;R654.2 [文献标志码] A

随着社会老龄化,老年患者行冠状动脉旁路移植(coronary artery bypass grafting, CABG)人数逐渐增多。围术期预处理可以减轻CABG患者心肌损伤,减少并发症,利于早期康复。阿片受体(μ、δ、κ)和ATP敏感钾通道是参与心肌缺血预处理的主要机制[1]。瑞芬太尼是一种超短效选择性激动μ受体的阿片类镇痛药物,也可以激动δ和κ受体,因其独特药理学特性而广泛用于临床麻醉。动物研究[2]表明瑞芬太尼预处理对心肌有保护作用,能减轻缺血再灌注损伤,减小心肌梗死的面积。本研究探讨围术期使用瑞芬太尼对心肌损伤生化标志物释放的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集本科2009年7月至2011年1月收治的拟择期行CABG老年患者80例,分为瑞芬太尼组(R组)和对照组(C组),每组40例。两组患者年龄、身高、体质量、体质量指数等比较均差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。经伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.2 麻醉方法

患者术前法莫替丁40 mg和地西泮5 mg口服,吗啡0.1 mg/kg肌注。局麻下行桡动脉和右侧颈内静脉穿刺置管,放置Swan-Ganz导管,常规麻醉诱导后进行气管插管机械通气,调节通气参数维持呼气末二氧化碳分压于30~35 mmHg。监测麻醉深度维持脑电双频指数值于40~60。R组诱导插管后单次给予瑞芬太尼1.0 μg/kg,随后0.4 μg/(mg·min)泵注25 min,胸骨劈开前停止;C组则按相同速度输注同样容量的生理盐水。两组胸骨劈开前芬太尼用量均达到15 μg/kg。术中CPB期间维持平均灌注压于60~70 mmHg,使用常规血管活性药物辅助撤机。术毕送往ICU监护治疗。

1.3 观察指标

麻醉诱导前(T_0),主动脉阻断后15 min(T_1),主动脉开放后15 min(T_2)、2 h(T_3)、6 h(T_4)和12 h(T_5)测定动脉血缺血修饰白蛋白(IMA)、未结合游离脂肪酸(FFAu)、肌钙蛋白T(cTnT)和肌酸激酶-MB(CK-MB)。记录相关血流动力学指标(HR,心率;MAP,平均动脉压;CVP,中心静脉压;PCWP,肺毛细血管楔压;CI,心指数)。

1.4 统计学分析

用SPSS 13.0统计软件,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,计数资料用student t检验或Fisher确切检验进行分析,计量资料采用两因素方差分析。

2 结果

2.1 两组患者术中和术后数据比较

R组术后拔管时间和ICU时间较C组短($P<0.05$),其余两组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

2.2 两组患者心肌损伤标志物比较

两组患者cTnT和CK-MB在主动脉开放后明显升高,两组间比较有统计学差异($P<0.01$,$P<0.05$)。IMA和FFAu在主动脉阻断后15 min升高,开放后达到高峰,主动脉开放2 h恢复至术前水平。R组IMA在T_1、T_2和T_3时间点明显低于C组($P<0.01$,$P<0.05$)而FFAu在T_1和T_2时间点明显低于C组($P<0.01$,$P<0.05$),见表3。

表1 两组患者一般资料比较($n=40$)

指标	年龄(岁)	身高(cm)	性别(男/女)	体质量(kg)	体质量指数(kg/m^2)	心肌梗死史(n)	糖尿病史(n)	高血压史(n)	高脂血症史(n)	吸烟(n)	慢阻肺疾病(n)	射血分数30%~49%(n)	射血分数>49%(n)	左主干狭窄>50%(n)
R组	68.0±3.5	163.5±6.4	24/16	67.4±10.5	25.3±1.8	13	17	28	16	23	13	7	23	11
C组	70.9±3.9	165.4±7.2	27/13	69.5±11.0	26.6±2.2	11	21	25	20	24	11	9	21	12

[通信作者] 蒋宗明,E-mail:jiangzhejiang120@163.com

表2 两组患者术中和术后数据比较($n=40$)

组别	血管吻合数(n)	麻醉时间(min)	手术时间(min)	主动脉阻断时间(min)	CPB时间(min)	合用药物				术后拔气管导管时间(h)	ICU时间(h)
						多巴胺(n)	多巴酚丁胺(n)	去甲肾上腺素(n)	米力农(n)		
R组	4.4±1.2	520.2±56.8	404.3±57.9	103.5±17.2	157.9±28.8	15	13	7	17	18.8±2.2[a]	40.8±0.6[a]
C组	4.1±1.2	517.6±55.7	397.8±51.3	98.7±25.6	147.9±32.1	20	20	8	17	25.2±3.6	47.8±21.2

a: $P<0.05$,与C组比较

表3 两组患者心肌损伤标志物比较($n=40$,$\bar{x}\pm s$)

组别	cTnT(ng/ml)						CK-MB(ng/ml)					
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
C组	0.55±0.10	0.60±0.20	1.50±0.70	2.45±1.20	2.70±1.30	3.20±0.80	15.0±3.0	22.0±5.0	30.0±10.0	41.0±15.0	45.0±8.0	58.0±12.0
R组	0.50±0.15	0.55±0.20	1.20±0.50[b]	1.55±0.80[a]	1.90±1.20[a]	2.00±0.70	16.0±2.0	20.0±4.5[a]	22.0±12.0[b]	34.0±10.0	37.0±5.5[a]	40.0±6.0
组别	IMA(U/ml)						FFAu(ng/ml)					
	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
C组	60±8	95±12	123±27	88±16	80±16	79±17	3.1±1.5	27.0±12.2	46.5±17.2	15.1±5.2	11.1±7.0	9.5±5.0
R组	62±8	80±10[a]	95±15[b]	76±19[a]	74±18	74±15	3.5±1.8	15.4±8.0[b]	28.3±8.7[a]	17.0±4.2	10.4±9.1	8.2±8.1

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与C组比较

3 讨论

瑞芬太尼是一种超短效选择性激动μ受体的阿片类镇痛药物。能通过信号转导进一步激活线粒体敏感K_{ATP}通道,产生预处理心肌保护作用。本研究中采用单次给予瑞芬太尼1.0 μg/kg,随后0.4 μg/(mg·min)泵注25 min,结果表明瑞芬太尼预处理能减少cTnT和CK-MB释放,降低IMA、FFAu分泌,从而发挥对心肌的保护作用。

心肌梗死全球定义[3]将cTnT和TnI作为诊断心肌损伤和心肌梗死的敏感和特异性标志物。0.1 ng/ml是cTnT截点水平,即使cTnT处于0.01~0.09 ng/ml也能追踪到心肌损伤。本研究中,R组和C组在CPB后2 h cTnT均明显升高,这提示CPB期间低灌注和心肌再灌注损伤客观存在。两组患者cTnT在T_2、T_3和T_4逐渐升高,这与Braunwald[4]的研究结果一致,心肌损伤发生cTnT于24~48 h达到高峰,若选择较长的观察时间则可出现恢复至正常水平。血cTnT浓度高低与心肌损伤严重程度相一致。R组cTnT在T_2、T_3和T_4均比对照组低,两组比较差异有统计学意义,这可能是大剂量瑞芬太尼预处理后激活阿片受体(μ、δ、κ)后开放心肌线粒体敏感K_{ATP},扩张冠脉血管,细胞内游离钙浓度较低,从而发挥心肌保护作用的结果[5]。体内研究[6]证实瑞芬太尼心肌预处理作用可以被μ、δ和κ受体拮抗剂阻断,在体外芬太尼也可激活δ受体,但临床芬太尼标准治疗剂量并不能发挥心肌保护作用,而混合κ受体却能有效保护心肌,可能是由于芬太尼对δ和κ受体亲和力太低的缘故,而瑞芬太尼则与心脏上的δ和κ受体亲和力高,能触发预处理机制。同时,研究还发现R组术后拔管时间和ICU时间均比C组短,这是瑞芬太尼用于快通道麻醉的优点。

CK-MB对预测心肌梗死不如cTnT敏感[7]。研究发现,CK-MB在观察期间均明显升高,且R组明显较C组低。这提示R组心肌损伤可能较C组轻。因为心肌并不是产生CK-MB的唯一来源,CPB期间骨骼肌缺血再灌注损伤同样释放部分CK-MB,研究中尽量使两组灌注压处于相同水平以减少干扰。IMA在心肌缺血发生5~10 min就迅速升高,具有出现时间早,敏感性高,阴性预测值高等优点,是一种早期诊断心肌缺血的指标。本研究结果显示R组IMA和FFAu在T_1和T_2时间点均比C组低,这提示R组心肌损伤程度较C组轻,而且在主动脉阻断后就出现升高,可能是大剂量输注瑞芬太尼产生心肌保护作用的结果。

总之,CABG患者大剂量瑞芬太尼预处理可以降低心肌缺血/再灌注损伤,有利于心肌保护,并有助于术后早期拔管。

参考文献:

[1] Yellon D M, Hausenloy D J. Myocardial reperfusion injury[J]. N Engl J Med, 2007, 357(11): 1121-1135.

[2] Zhang Y, Irwin M G, Wong T M. Remifentanil preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart[J]. Anesthesiology, 2004, 101(4): 918-923.

[3] Thygesen K, Alpert J S, White H D, *et al*. Universal definition of myocardial infraction[J]. Circulation, 2007, 116(22): 2634-2653.

[4] Braunwald E. Biomarkers in heart failure[J]. N Engl J Med, 2008, 358(20): 2148-2159.

[5] 蒋玲玲,张野. 心肌缺血/再灌注损伤分子信号保护机制的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2008,29(4): 322-325.

[6] Zhao M, Joo D T. Enhancement of spinal N-Methyl-D-aspartate receptor function by remifentanil action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance[J]. Anesthesiology, 2008, 109(2): 308-317.

[7] Archan S, Fleisher L A. From creatine kinase-MB to troponin: the adoption of a new standard[J]. Anesthesiology, 2010, 112(4): 1005-1012.

(**收稿**:2011-04-17;**修回**:2011-05-23)

(编辑 吴培红)